



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Atividade física e Refluxo Gastro Esofágico**

Adriana Patrícia da Silva Correia

---

**ABRIL'2019**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **Atividade física e Refluxo Gastro Esofágico**

Adriana Patrícia da Silva Correia

**Orientado por:**

Dr. Marco António Alveirinho Cabrita Simão

---

**ABRIL'2019**

## **Resumo**

A doença de refluxo gastro esofágico é dos distúrbios do aparelho gastrointestinal superior mais comuns na população ocidental. Sintomas como pirose ou regurgitação são exacerbados durante a realização de atividade física, quer em indivíduos com diagnóstico de doença de refluxo gastro esofágico, quer em indivíduos saudáveis assintomáticos.

A intensidade e duração da atividade física parecem ter uma relação direta com os episódios de refluxo gastro esofágico. Praticantes de corrida e de levantamento de peso estão entre os mais afetados. Pelo contrário, o ciclismo parece ser um dos desportos que desencadeia menos sintomas.

Estudos experimentais sugerem que o refluxo gastro esofágico poderá estar aumentado em atletas devido a vários fatores, entre os quais se realça o aumento da pressão intra-abdominal e sobretudo o relaxamento transitório de esfíncter esofágico inferior.

No entanto, os mecanismos que desencadeiam o aumento do refluxo durante a atividade física ou a intensidade a partir da qual se verifica um aumento da sintomatologia ainda não estão completamente compreendidos.

**Palavras-chave:** refluxo gastroesofágico; pirose; regurgitação; atividade física

*“O trabalho final exprime a opinião do autor e não da FMUL”*

## **Abstract**

Gastroesophageal reflux disease is one of the most common upper gastrointestinal tract disorders in Western population. Symptom as heartburn or regurgitation are enhance during physical activity in patients with gastroesophageal reflux disease as in assymtomatic healthy subjects.

The intensity and duration of physical activity seems to be a direct relation with episodes of gastroesophageal reflux. Runners and weightlifters are among the most affected ones. Contrariwise, cyclism seems to be among the sports that is less relatable to syntoms.

Experimental studies suggest that the gastroesophagel reflux may be increased in people who practicing sports due to several factos, from which stands out the increase in abdominal pressure and mostly the transient lower esophageal sphincter relaxations.

However, the mechanisms underlying increased reflux during exercise or the intensity from which there is an increase in symptomatology is made are not yet completely understood.

**Key-words:** gastroesophageal reflux; heartburn; regurgitation; physical activity

## Índice

Lista de abreviaturas.....	6
Introdução.....	7
DRGE – Definição e fisiopatologia.....	8
DRGE – Diagnóstico .....	9
DRGE – Tratamento .....	11
Relação entre atividade física e RGE .....	12
Conclusão .....	15
Agradecimentos .....	16
Anexo 1 .....	17
Anexo 2 .....	18
Bibliografia .....	19

## **Lista de abreviaturas**

DRGE – Doença do refluxo gastro esofágico

RGE – Refluxo gastroesofágico

EEI – Esfíncter esofágico inferior

IBP – Inibidores da bomba de prótons

GI – gastro intestinal

## **Introdução**

A DRGE está entre as doenças crônicas mais frequentes, constituindo a doença do esôfago mais comum, afetando 20% da população ocidental <sup>4,17</sup>. DRGE caracteriza-se pela passagem do conteúdo gástrico de volta ao esôfago, descrita tipicamente como uma sensação de queimadura retrosternal, denominada pirose, sintoma cardinal da doença. A pirose ocasional é encontrada em cerca de metade da população mundial <sup>17</sup>.

No entanto é preciso ter em conta que algum grau de refluxo é considerado fisiológico, principalmente após as refeições, sendo caracterizado pela integridade da junção esôfago-gástrica <sup>18</sup>.

A atividade física tem uma importância crescente na sociedade atual, que apresenta uma consciência cada vez mais holística da saúde. Por conseguinte, múltiplos estudos do seu impacto na fisiologia humana têm sido realizados <sup>3</sup>.

A relação entre DRGE e a atividade física é suportada por vários estudos epidemiológicos que identificaram que sintomas do trato gastrointestinal superior ocorrem em cerca de 58% dos atletas avaliados, parecendo haver uma relação com a intensidade do exercício físico <sup>2</sup>.

Com este artigo de revisão pretende-se averiguar (1) a verdadeira relação entre a atividade física e o refluxo gastroesofágico, (2) os fatores que possam eventualmente predispor a episódios de refluxo, (3) se há diferença entre os diferentes tipos de exercício e, caso isto se verifique, quais os mais correlacionadas e porquê, e (4) se há uma relação benéfica para algum grau de intensidade de atividade física.

## **DRGE – Definição e Fisiopatologia**

A doença de refluxo gastroesofágico (DRGE) está entre as doenças crônicas mais frequentes, sendo a doença do esôfago mais comum, afetando 20% da população ocidental.<sup>4,17</sup>

O refluxo gastroesofágico corresponde ao retrocesso do conteúdo gástrico do estômago para o esôfago. A ocorrência ocasional de refluxo é considerada fisiológica, principalmente se pós-prandial, ocorrendo numa grande percentagem de indivíduos saudáveis, (A) requerendo a integridade da junção gastroesofágica, um esfíncter complexo que compreende o EEI e o diafragma crural circundante<sup>18</sup>.

DRGE ocorre quando há exposição excessiva da mucosa esofágica ao refluxo ácido, quer por aumento da quantidade de refluxo ou por aumento da latência da sua passagem de volta ao estômago. A exposição ao ácido gástrico e à pepsina podem provocar necrose da mucosa, com formação de erosões e úlceras, resultando em Esofagite<sup>18</sup>.

Existem essencialmente 3 mecanismos responsáveis pelo RGE: (1) o relaxamento transitório do EEI, um reflexo vasovagal desencadeado pela distensão gástrica pós-prandial, (2) a hipotonia do EEI e (3) a incapacidade de aumentar a pressão do EEI em resposta ao aumento súbito da pressão intra-abdominal<sup>3</sup>. Alterações da motilidade esofágica, diminuição da salivação e distorção da anatomia da junção esôfago-gástrica, de onde se destaca a hérnia do hiato, correspondem a outros fatores responsáveis pelo fenómeno de refluxo<sup>3</sup>.

O relaxamento transitório do EEI é responsável por 90% dos casos de refluxo em pessoas saudáveis ou com DRGE sem hérnia do hiato<sup>18</sup>. O relaxamento transitório do EEI é menos comum em decúbito ou durante o sono, mais frequente nos homens e verifica-se um aumento da duração de cada episódio com o avançar da idade<sup>1,19</sup>. Os doentes com hérnia do hiato têm um mecanismo mais heterogêneo, havendo uma relação direta entre o seu tamanho e a gravidade do refluxo. Caso a hérnia não seja redutível, ocorre a disrupção do esfíncter com prolongamento da clearance esofágica e aumento do tempo de exposição da mucosa ao ácido gástrico<sup>3</sup>.

A diminuição do tônus do EEI pode ter como causas a gravidez, o tabagismo, esclerodermia, miopatia associada à pseudo-obstrução intestinal crônica e destruição cirúrgica do próprio EEI. Fármacos como anticolinérgicos, aminofilina, bloqueadores de canais de cálcio e inibidores de fosfodiesterase também se podem associar à hipotonia do EEI<sup>13</sup>.



Doentes com alteração da motilidade esofágica apresentam sintomas mais graves e caracteristicamente extra-esofágicas, por uma clearance mais atrasada e consequente exposição mais prolongada da mucosa ao ácido gástrico.

## **DRGE – Diagnóstico**

A pirose, definida como a sensação de queimadura retrosternal desde o epigastro até à faringe, é o sintoma cardinal e específico de DRGE. A presença de regurgitações ácidas e eructações também é típica e ajuda na exatidão diagnóstica <sup>5</sup>.

Disfagia e toracalgia também são sintomas relativamente comuns. Não obstante, a sua presença requer em todas as situações uma avaliação mais detalhada, havendo necessidade de despiste de doença cardíaca isquémica no caso da toracalgia e, no caso da disfagia, exclusão de estenose péptica e adenocarcinoma.

Em algumas situações predominam sintomas extra-esofágicos, destacando-se odinofagia, sensação de enfartamento, tosse crónica, rouquidão e sensação persistente de garganta irritada.

Entre as síndromes extra-esofágicas com associação a DRGE encontram-se asma, laringite e erosão dentária. Potenciais mecanismos responsáveis podem ser o contacto direto entre o conteúdo gástrico e as estruturas extra-esofágicas ou via reflexo vagal, em que a ativação pelo refluxo dos nervos esofágicos aferentes desencadeia um reflexo vasovagal eferente, caracterizado por broncoespasmo, tosse e arritmia <sup>18</sup>.

Um diagnóstico presuntivo, baseado exclusivamente na sintomatologia clínica, é suficiente na maioria das vezes, iniciando-se terapêutica empírica sem continuação da marcha diagnóstica. É aceite pela maioria dos clínicos e investigadores que uma prova terapêutica com boa resposta sintomática ao tratamento anti-refluxo é altamente sugestiva de DRGE como a causa dos sintomas. Pelo contrário, se estiverem presentes sintomas de alarme, como disfagia, odinofagia, anorexia, emagrecimento ou evidência de hemorragia GI superior, impõe-se que se prossiga na avaliação diagnóstica com a realização de uma Endoscopia Digestiva Alta <sup>17</sup>.

A EDA corresponde a um exame de diagnóstico pouco sensível, uma vez que 50 a 70% dos doentes com sintomatologia característica não apresenta evidência macroscópica de lesão da mucosa esofágica. No entanto é o gold-standard no diagnóstico de esofagite erosiva, esôfago de Barrett e outras complicações como estenoses ou úlceras esofágicas <sup>17</sup>.

A EDA deverá ser realizada se se verificar (1) persistência ou agravamento dos sintomas, (2) sintomas de alarme, (3) presença de uma massa, estenose ou úlcera em estudos imagiológicos, (4) vômitos persistentes, (5) sintomas recorrentes após tratamento anti refluxo, cirúrgico ou endoscópico e (6) no rastreio de esôfago de Barrett em pessoas em risco. Nos doentes em que se verifique esofagite de refluxo, ou seja, DRGE erosiva, as endoscopias de seguimento só devem ser prescritas perante a modificação ou persistência dos sintomas durante o tratamento médico <sup>14</sup>.

A realização de pHmetria esofágica de 24h permite identificar a percentagem do dia em que o pH esofágico é  $<4$ , sendo valores  $>5\%$  indicativos de DRGE. Este exame está reservado para a (1) confirmação diagnóstica em pessoas com sintomas típicos, sem evidência endoscópica de esofagite ou complicação de RGE, antes do tratamento cirúrgico ou endoscópico, (2) para situações de sintomas extra-esofágicos, antes do teste terapêutico ou para avaliação de causalidade dos sintomas, (3) em situações de dúvida diagnóstica ou (4) na avaliação da recidiva de sintomas após cirurgia anti refluxo, nas quais se suspeita de persistência de RGE <sup>14</sup>.

Se à monitorização do pH esofágico se adicionar a monitorização da impedância intraluminal, pode-se identificar também as situações de refluxo não ácido, aumentando portanto a sensibilidade do estudo. Por conseguinte, a realização de Impedância – pHmetria esofágica deve ser realizada apenas nas situações de (a) sintomas sugestivos de DRGE, sem evidência endoscópica de esofagite e pHmetria normal, (2) se há suspeita de RGE não-ácido e (3) na presença de sintomas típicos de DRGE que não apresentam resposta satisfatória aos IBP, para avaliação da sua correlação com episódios de refluxo <sup>14,18</sup>.

A manometria esofágica constitui um exame de diagnóstico apropriado no (1) esclarecimento da disfagia na ausência de lesões endoscópicas e (2) na avaliação prévia a cirurgia de refluxo, para exclusão de perturbação motora esofágica primária ou secundária <sup>14</sup>.

## DRGE – Tratamento

Os objetivos iniciais do tratamento são a confirmação do diagnóstico, o alívio sintomático e o tratamento da esofagite se esta verificar <sup>18</sup>.

As modificações do estilo de vida são genericamente defendidas com um auxiliar terapêutico de DRGE. Dividem-se em 3 categorias: (1) evicção de alimentos que reduzam a pressão do EEI, o que inclui alimentos gordurosos, álcool, hortelã pimenta, café e algum chá; (2) evicção de alimentos ácidos que são inerentemente irritantes como citrinos e comida à base de tomate; e (3) adoção de comportamentos que ajudem a minimizar o refluxo, como a elevação da cabeceira da cama, cessação tabágica e perda de peso <sup>17</sup>.

A abordagem farmacológica consensual consiste na utilização de inibidores da secreção de ácido gástrico, com os IBPs a apresentarem maior eficácia que os antagonistas dos recetores H<sub>2</sub> <sup>1,18</sup>.

Num doente com sintomas leves ou infrequentes pode-se optar simplesmente pela alteração do estilo de vida ou, em alternativa, pode-se recorrer aos IBP uma vez por dia. Num doente com esofagite erosiva grave, IBPs constituem o único tratamento.

No caso de a sintomatologia ser refratária ao tratamento com IBP durante 4 semanas ou na presença de sintomas extra-esofágicos, pode-se duplicar a dose de IBPs e, na eventualidade de não resultar, deverá proceder-se à revisão do diagnóstico, se este for apenas clínico, e ao tratamento de esofagite se presente <sup>17</sup>.

Os objetivos sumários do tratamento a longo prazo são o controlo satisfatório da sintomatologia, a resolução da esofagite erosiva, a prevenção de complicações e a melhoria da qualidade de vida dos pacientes <sup>18</sup>.

Perante a falta de adesão ou a intolerância ao tratamento, a cirurgia de *Fundoplicação de Nissen* constitui uma alternativa razoável. Contudo é fundamental que os pacientes estejam conscientes e informados dos riscos e possíveis complicações do procedimento, incluído a morbilidade e mortalidade cirúrgica, disfagia pós-operatória, sensação de saciedade precoce, flatulência e alterações do trânsito intestinal <sup>1,18</sup>.

## Relação entre atividade física e RGE

A atividade física é comumente associada com o aparecimento ou agravamento de episódios de RGE. A ocorrência de RGE durante o exercício físico pode ocorrer quer em pessoas saudáveis ou em doentes com diagnóstico prévio de DRGE, apesar de os últimos serem mais suscetíveis <sup>3,5</sup>. Diversos mecanismos parecem ser responsáveis por esta associação, embora alguns não estejam completamente explorados nem sejam globalmente aceites.

Um dos mecanismos mais predominantes corresponde ao aumento suficiente da pressão intra-abdominal de forma a ultrapassar a pressão do EEI, resultando em episódios de refluxo, especialmente se coexistir hipotonia ou relaxamento transitório do EEI. Este fenómeno verifica-se especialmente com o levantamento de pesos, por realização de uma manobra de Valsalva durante o esforço <sup>2</sup>.

A alteração da posição também pode ser um fator predisponente, com a posição vertical a facilitar o transporte do conteúdo esofágico para o estômago e uma posição mais inclinada, pelo contrário, levar ao aumento da pressão contra o EEI e consequente relaxamento transitório do mesmo. No entanto, tal não se verificou num estudo realizado com levantadores de peso, no qual não houve alteração significativa do número de episódios de refluxo avaliados na posição horizontal e na vertical <sup>2</sup>.

O compromisso anatómico da junção esófago-gástrica aparenta ser um fator de importância na etiologia do refluxo. Herregosd *et al* verificaram no seu estudo que 60% dos indivíduos testados apresentavam uma hérnia do hiato durante a atividade física, não estando esta presente em repouso. Para além disso, verificou-se o aumento da distância axial máxima entre o EEI e o diafragma crural com o aumento da intensidade do exercício <sup>4</sup>.

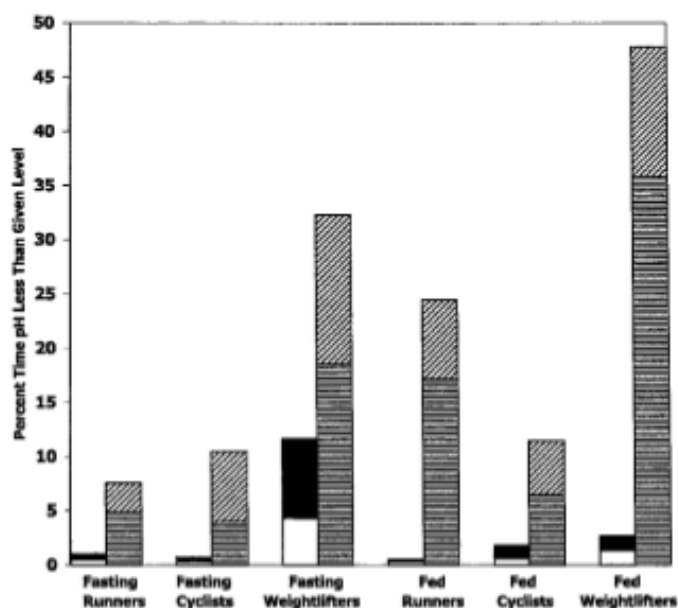
A diminuição do fluxo sanguíneo gastro intestinal durante a atividade física também parece ter repercussão no aumento do RGE, em desportistas e em indivíduos não treinados. A estimulação simpática associada pode resultar de redução de até 80%, agravada pela desidratação <sup>1,20</sup>. Na teoria o exercício também modifica a concentração hormonal, apesar de tal não se ter verificado na prática <sup>21</sup>.

Verifica-se a alteração da motilidade GI, com atraso no esvaziamento gástrico durante o exercício físico intenso (>75% aporte de O<sub>2</sub> máximo) <sup>22</sup>, assim como diminuição da

contractilidade e duração das contrações peristálticas do esôfago e consequente diminuição da clearance esofágica <sup>4</sup>.

Herregods *et al*, através da avaliação do impacto que a corrida em passadeira teria na ocorrência de episódios de RGE em voluntários saudáveis e fisicamente ativos, verificaram uma relação direta entre os eventos, havendo detecção esofágica de pH<4 em maior percentagem relativamente ao repouso, com aumento da frequência e duração dos episódios. Através do seu estudo puderam constatar que os episódios de refluxo ocorreram praticamente em exclusivo durante o relaxamento transitório do EEI, não por serem mais frequentes durante a atividade física, mas por estarem mais associados ao refluxo, possivelmente devido ao aumento da pressão intra-abdominal, alterações da junção gastro esofágica e diminuição da clearance esofágica durante o exercício <sup>4</sup>.

Collings *et al* tentaram perceber o impacto de diferentes modalidades na ocorrência de RGE. Os desportos avaliados foram a corrida, o ciclismo e o levantamento de peso (usando membros superiores e inferiores). Tentaram ainda averiguar se se verificava alguma alteração com a realização do exercício em jejum ou após um pequeno almoço “típico” pré-competitivo, com um período de intervalo de 15 min. Em qualquer das modalidades constatou-se um aumento da quantidade de refluxo na situação pós-prandial em relação ao grupo estudado em jejum, sendo o aumento mais significativo nos praticantes de corrida. De entre as 3 atividades estudadas verificou-se que o levantamento de peso é aquele em que se verifica o aumento mais significativo do RGE, no subgrupo em jejum e pós-prandial. A corrida demonstrou maior ocorrência de episódios de refluxo que o ciclismo, com o último a corresponder a uma atividade relativamente inócua quando avaliada no grau e impacto de RGE <sup>2</sup>.



Fonte: Collings KL, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S, et al. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. Med Sci Sports Exerc 2003; 35: 730-735.

FIGURE 1—Baseline reflux in the fasting and fed state is illustrated as percent time pH  $\leq$  4.0  $\square$  and as percent time pH  $\leq$  5.0  $\blacksquare$ . The reflux during the entire exercise period (65% effort plus 85% effort) is shown as percent time pH  $\leq$  4.0  $\square$  and as percent time pH  $\leq$  5.0  $\boxtimes$ . Weightlifters displayed the most reflux of all athletes with all groups' reflux time increasing in the fed state. Percent time pH  $\leq$  5.0 increases evaluative reflux proportionally for all groups assessed.

No entanto, estudos recentes lançaram alguma controvérsia por defenderem que a atividade física moderada pode ser protetora da DRGE. Este princípio é defendido pelo impacto que a atividade física não intensa tem na manutenção de um peso corporal normal, evitando o aumento da pressão intra-gástrica resultante da adiposidade central. Também foi postulado que o exercício regular aumenta o tônico do diafragma crural, fundamental na barreira anti-refluxo do EEI. Atividade física de intensidade leve ou moderada (VO<sub>2</sub> máx 30-60%) pode aumentar o esvaziamento gástrico, contrariamente ao que acontece quando intenso, diminuindo o risco de refluxo <sup>22</sup>.

O tratamento atual dos sintomas de RGE induzidos em situações de exercício passa pelo uso de terapêutica de supressão ácida, sendo os IBPs os mais eficazes, associado a medidas de alteração do estilo de vida similares às do tratamento de DRGE em repouso <sup>1,17-18</sup>.

## Conclusões

A relação entre a atividade física e o RGE está bem estabelecida, sendo suportada por dados epidemiológicos que mostram que aproximadamente 58% dos atletas apresentam sintomas de característicos como pirose e regurgitação, com impacto negativo na sua performance. Esta associação verifica-se em pessoas saudáveis e em pacientes com diagnóstico prévio de DRGE.

Sabe-se que a atividade física intensa pode induzir episódios de refluxo, havendo informação díspar em relação ao exercício leve e moderado. É globalmente aceite que o refluxo tem maior expressão quando a atividade física é realizada no período pós-prandial, em comparação com o período de repouso.

A fisiopatologia responsável pela associação ainda não foi completamente esclarecida. No entanto o aumento da pressão intra-abdominal, a alteração morfológica da junção esófago-gástrica e o aumento da percentagem de relaxamentos transitórios do EEI associados a episódios de refluxo parecem ser os mecanismos fisiopatológicos que se destacam.

No entanto são necessários mais estudos com uma amostra maior e mais representativa, abrangendo não só atletas mas também uma população que pratica atividade física regular a nível não competitivo. A elucidação mais exaustiva em relação aos mecanismos fisiopatológicos que estão na base desta associação, assim como os fatores que a predis põem, são fundamentais na sua compreensão.

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Professor Óscar Dias e ao Dr. Marco Simão pela ajuda e disponibilidade mostrada ao longo da realização deste trabalho.

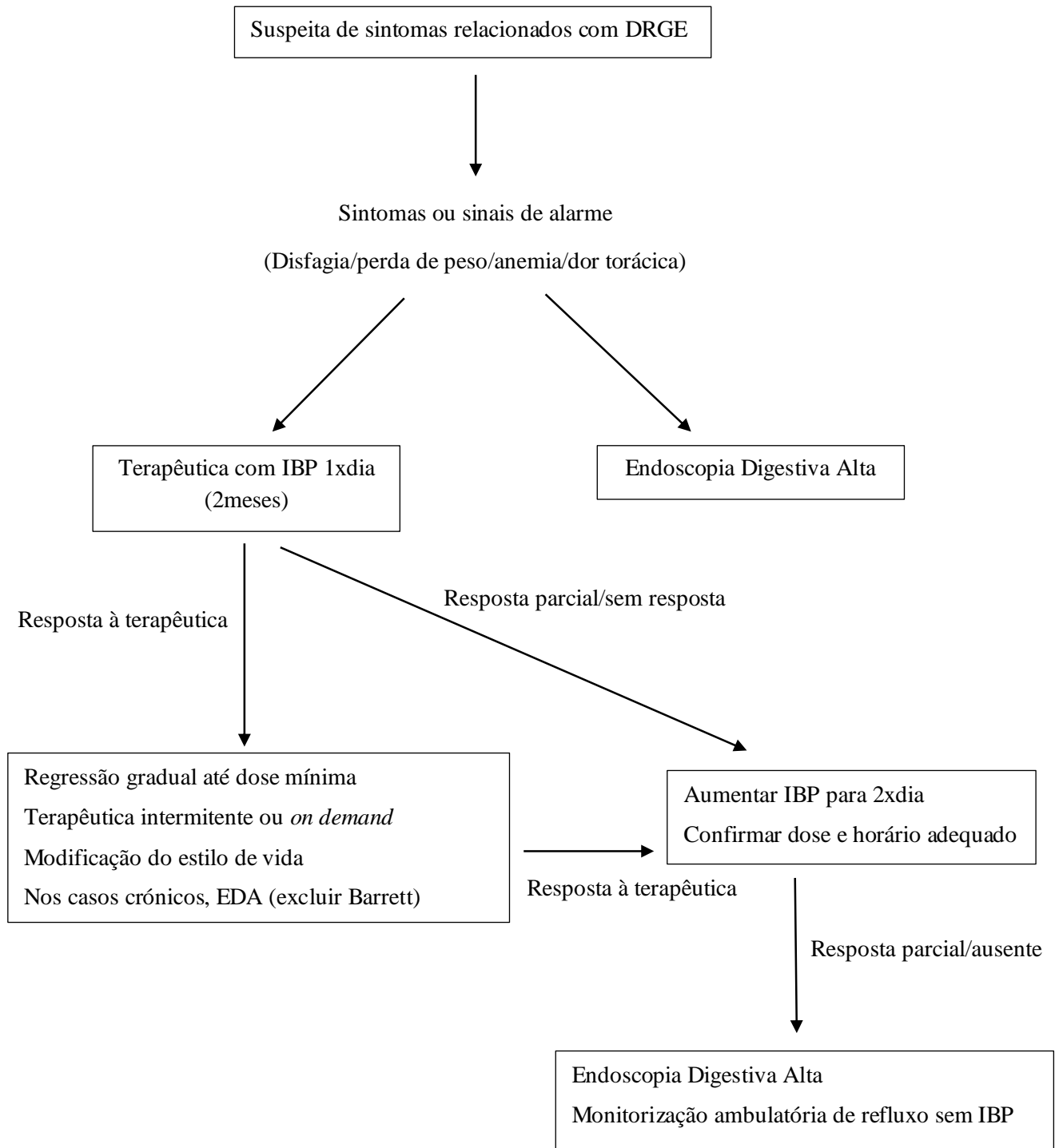
Quero também agradecer aos meus amigos que me acompanharam ao longo destes 6 anos, por todos os momentos inesquecíveis.

Por último, um agradecimento muito especial à minha família, principalmente à minha mãe, por ter sempre acreditado em mim, sem a qual este percurso não teria sido possível.



## Anexo I

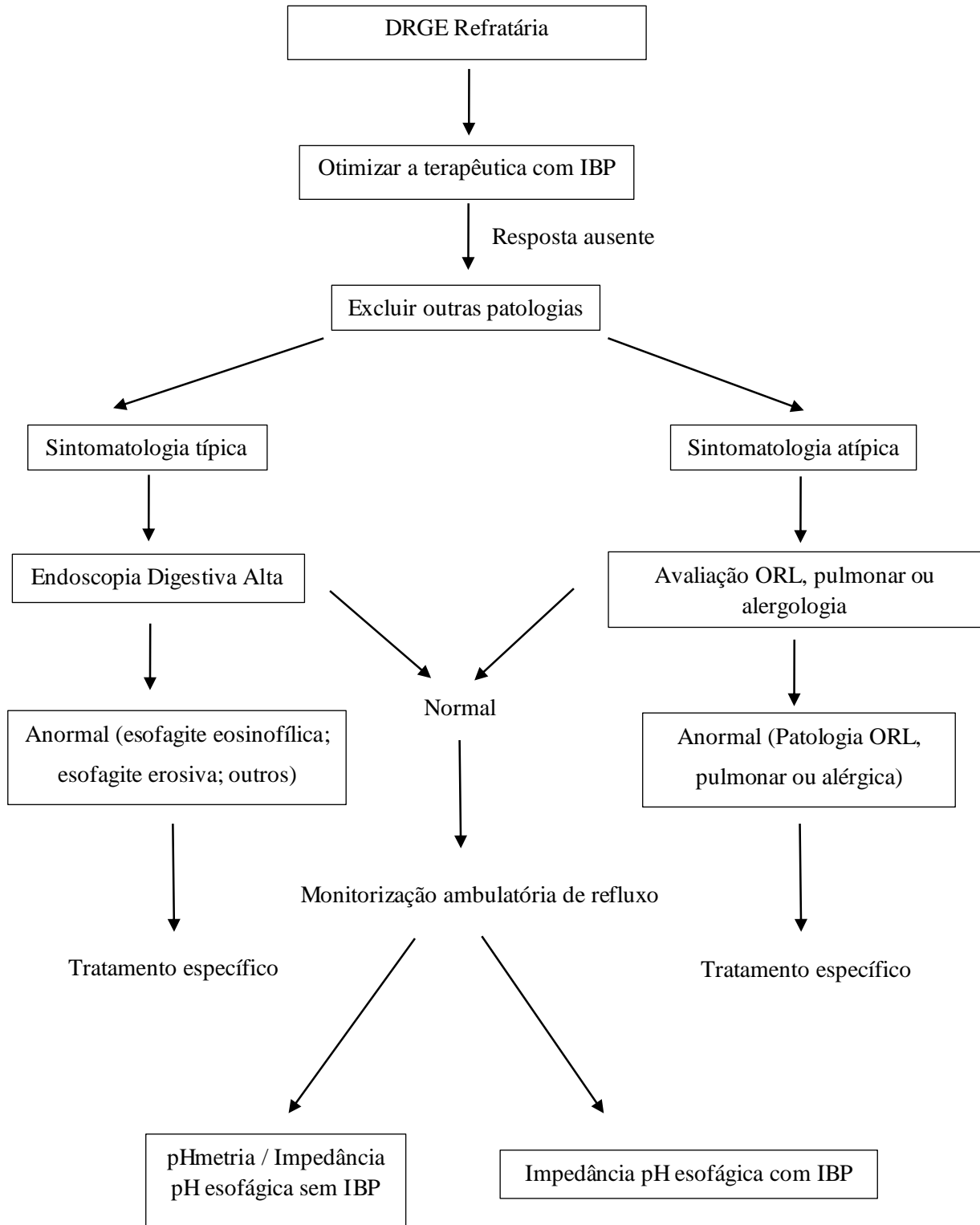
### Algoritmo clínico – Diagnóstico e Tratamento de sintomas ou sinais de alarme



Fonte: NOC nº 019/2017 –Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto.

## Anexo II

### Algoritmo clínico – DRGE Refratária



Fonte: NOC nº 019/2017 –Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto.

## Bibliografia

1. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Mesdras M, Paradowski L. Gastroesophageal Reflux Disease and Physical Activity. *Sports Med* 2006; 36 (5): 385-391.
2. Collings KL, Pierce Pratt F, Rodriguez-Stanley S, et al. Esophageal reflux in conditioned runners, cyclists, and weightlifters. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 730-735.
3. Clark CS, Kraus BB, Sinclair J, Castell DO. Gastroesophageal Reflux Induced by Exercise in Healthy Volunteers. *JAMA* 1989; 261 (24): 3599-3601
4. Herregods TV, van Hoeij FB, Oors JM, Bredenoord AJ, Smout AJPM. Effects of Running on Gastroesophageal Reflux and Reflux Mechanisms. *Am J Gastroenterol* 2016; 111(7): 9406
5. Mendes-Filho AM, Moraes-Filho JPP, Nasi A, Eisig JN, Rodrigues TN, Barbutti RC, Campos JM, Chinzon D. Influence of Exercise Testing in Gastroesophageal Reflux in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease. *ABCD Arq Bras Cir Dig* 2014; 27 (1): 3-8
6. Lam S, Hart AR. Does physical activity protect against the development of gastroesophageal reflux disease, Barrett's esophagus, and esophageal adenocarcinoma? A review of the literature with a meta-analysis. *Disease of the Esophagus* 2017; 30: 1-10
7. Martin D. Physical Activity Benefits and Risks on the Gastrointestinal System. *Southern Medical Journal* 2011; 104 (12)
8. Pandolfino JE, Bianchi LK, Lee TJ, et al. Esophagogastric junction morphology predicts susceptibility to exercise-induced reflux. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1430-1436
9. Parmelee-Peters K, Moeller JL. Gastroesophageal reflux in athletes. *Curr Sports Med Rep* 2004; 3:107-111.
10. Jozkow P, Wasko-Czopnik D, Dunajska K, et al. The relationship between gastroesophageal reflux disease and the level of physical activity. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 465-470.
11. Nandurkar S, Locke GR 3rd, Fett S, et al. Relationship between body mass index, diet, exercise and gastro-oesophageal reflux symptoms in a community. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 497-505.

12. Schoeman MN, Tippett MD, Akkermans LM, et al. Mechanisms of gastroesophageal reflux in ambulant healthy human subjects. *Gastroenterology* 1995; 108:83-91.
13. Koufman JÁ. The otolaryngologic manifestations of gastroesophageal reflux disease (GERD): a clinical investigation of 225 patients using ambulatory 24-hour pH monitorins and na experimental investigation of the role of acid and pepsin in the development of laryngeal injury. *Laryngoscope* 1991; 101 (Suppl 53): 1-78
14. NOC nº 019/2017 –Diagnóstico e Tratamento da Doença de Refluxo Gastro Esofágico no Adulto.
15. Ates F, Francis D, Vaezi M. Refractory gastroesophageal reflux disease: advances and treatment. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2014 Aug; 8(6):657-67
16. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:308 – 328.
17. Griggs, R.C.; Wing, E.J.; Fitz, G. Cecil Essentials of Medicine: 9. ed. Filadélfia: Elsevier, 2016
18. Jamesson, J.L.L., et al. Harrison's Principles of Internal Medicine: 20. ed. United States: McGraw Hill Education, 2018
19. Ter RB, Johnston BT, Castell DO. Influence of age and gender on gastroesophageal reflux in syntomatic patients. *Dis Esophagus* 1998; 11: 106-8
20. Brouns F, Beckers E. Is the gut na athletic organ? *Sports Med* 1993; 15:242-57
21. Soffer EE, Wilson J. Duesthman G, et al. Effect of graded exercise on esophageal motility and gastroesophageal reflux in nontrained subjects. *Dig Dis Sci* 1994; 39; 193-8
22. Neuffer PD, Young AJ, Sawka MN. Gastric emptying during walking and running: effects of varied exercise intensity. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989; 58: 440-5